

16. Schmidt Ana-Nadia, *Embriologie specială*, Editura intelectuală, Cluj-Napoca, 2002.
17. Scoposi L., Sampietro G., Borracchi P. et al., *Multivariate analysis of prognostic factors in sporadic medullary carcinoma of the thyroid: a retrospective study of 109 consecutive patients*, Cancer. 1996; 78: 2173-83.
18. Shapiro M.J., *Medullary carcinoma of the thyroid gland*, Am.Surg., 1977; 43(9): 601-9.
19. Sipe J.D., *Amyloidosis*, Annu.Rev.Biochem. 1992;64:947-75.
20. Skinner M.A., Moley J.A., Dilley W.G. et al., *Prophylactic thyroidectomy in multiple endocrine neoplasia type 2A*, New Engl.J.Med., 2005; 353(11): 1105-13.
21. Szinnai G., Meier C., Komminoth P., Zumsteg U.W., *Review of multiple endocrine neoplasia type 2A in children: therapeutic results of early thyroidectomy and prognostic value of codon analysis*, Pediatrics., 2003; 111(2): E132-2.
22. Szinnai G., Sarnacki S., Polak M., *Hereditary medullary thyroid carcinoma: how molecular genetics made multiple endocrine neoplasia type 2 a pediatric disease*, Endocr. Dev., 2007; 10: 173-87.
23. Telander R.L., Zimmerman D., Van Herden J.A., Sizemore G.W., *Results of early thyroidectomy for medullary thyroid carcinoma in children with multiple endocrine neoplasia type 2*, Pediatr. Surg., 1996; 21(12): 1190-4.
24. Головин Д.И., Никонов А.А., *APUD-клетки и апудомы*, // Архив патологии, вып.1, 1981, с. 3-10.
25. Кветной И.М., *APUD-система (вопросы структурно-функциональной организации, гистогенеза, патологии)* // Архив патологии, вып. 1, 1981, с.81-87.

### **Rezumat**

În prezenta lucrare sunt expuse date din literatura de specialitate și rezultatele cercetărilor proprii cu privire la epidemiologia, particularitățile clinice și morfologice ale carcinomului tiroidian medular. Această malignitate se dezvoltă din celulele parafoliculare C, care secretă calcitonina, marker al bolii, apare în formă sporadică sau în formă familială ca un component major al sindromului MEN2, în cadrul căruia se afectează mai multe tipuri celulare din sistemul APUD. Rezultatele cercetărilor proprii reflectă incidența, structura histologică, particularitățile imunohistochemice și electronomicroscopice ale carcinomului tiroidian medular

### **Summary**

In this study are presented known data and results of our investigation regarding epidemiology, clinical and morphological features of medullary thyroid carcinoma. This malignancy derives from parafollicular C - cells, which secrete calcitonin, a marker of this disease. Medullary thyroid carcinoma develops as a sporadic or familial form, as a main component of MEN2 syndrome, in which are involved many types of APUD cells. Our results are referred to the incidence and histological, immunohistochemical, and electron microscopical - structure of medullary thyroid carcinoma.

## **ASPECTE CLINICO-GENETICE ALE CARCINOMULUI MEDULAR TIROIDIAN**

**Rodica Mîndruța-Stratan**, colab. științ., **Nicodim Belev**, dr. h. în medicină, conf. cercet.,  
Institutul Oncologic din Moldova

Carcinomul medular tiroidian (CMT) provine din celulele C parafoliculare secretante de calcitonină, celule care fac parte din sistemul endocrin difuz sau cu origine în creasta neurală. Apartenența celulelor parafoliculare la sistemul APUD explică posibilitatea asocierii CMT cu alte tumori cu celule APUD sau de origine neuroectodermală, cu constituirea sindroamelor de neoplazie endocrină multiplă sau a unor sindroame neuroectodermale [10]. Astfel, în sindromul MEN 2A,

CMT se asociază cu feocromocitomul și hiperplazia paratiroidiană, iar în forma MEN 2B - cu feocromocitomul, habitus marfanoid, neurinoame mucoase și ganglioneuromatoza gastrointestinală.

Circa 5-10% din totalul tumorilor tiroidiene apar obișnuit după vârsta de 50 de ani, mai frecvent la femei. În circa 2/3 din cazuri, tumora apare sporadic, iar în 1/3 este familială, anomalia fiind transmisă ca un caracter autosomal dominant. Cazurile familiale sunt prezente la vârste mai tinere, adesea fiind bilaterale, cu supraviețuiri mai lungi și prognostic mai bun, precedate de o perioadă de hiperplazie a celulelor C, în care tiroidectomia este urmată de vindecare. CMT se dezvoltă în cele 2/3 superioare ale lobilor tiroidieni, sediul anatomic al celulelor C parafoliculare. Produsul de secreție al celulelor C și cel mai util marker circulant al activității acestora este calcitonina, peptid codificat de o genă multiexonică de pe cromozomul 11p, care dă naștere la 2 specii distincte de ARNm. CMT secretă cantități foarte mari de calcitonină, în special în formele sporadice [3]; din această cauză creșterile foarte mari ale concentrației plasmatice a hormonului reprezintă un marker pentru diagnostic și un indice, pe baza caruia se poate aprecia apariția unor recidive după tiroidectomia totală [13].

În CMT, care fac parte din sindroamele MEN 2, nivelul plasmatic al calcitoninei este mai puțin crescut decât în formele sporadice, iar la un număr mic de bolnavi este chiar în limite normale, în stadii evolutive precoce, când există doar o hiperplazie a celulelor C sau o transformare neoplazică incipientă. În asemenea cazuri, dacă se presupune existența unui CMT, este necesar să se recurgă la teste, care provoacă descărcări de calcitonină.

Studiile recente, efectuate de mai multe grupuri de cercetători, au clarificat etiologia moleculară a formelor moștenite de CMT și au elucidat importante aspecte din patogenia formelor sporadice de CMT [1]. Protooncogenul RET este o genă, care codifică un receptor membranar tirozin-kinazic de 150–170 kD, asemănător cu receptorul EGF, și a altor factori de creștere. Expresia normală a protooncogenei RET în cursul dezvoltării embrionare este limitată la derivatele crestei neurale, incluzând celulele C tiroidiene, celulele cromafine adrenale, ganglionii enterici, precum și situsuri de la nivelul creierului, măduvei spinării, rinichiului și tractului urinar. O serie de celule C tiroidiene calcitonin-pozitive și celule cromafine adrenale continuă să exprime gena RET și după naștere. În tumori, expresia RET pare a fi limitată la carcinomul medular tiroidian, feocromocitom și neuroblastom.

Înainte de descoperirea mutațiilor genei RET în formele moștenite de CMT, se știa deja că RET funcționează ca o protooncogenă, deci ca o genă cu potențial de a promova cancerul, când este activată prin mutații specifice. Rearanjarea genei RET, dată de deleții, în domeniul extracelular sau transmembranar, duce la activarea receptorului tirozin-kinazic, cu posibilitatea transformării maligne a celulelor normale. Utilizând o varietate de tehnici de genetică moleculară, au fost depistate mutații pentru fiecare din formele de CMT moștenite, prezentate anterior. În MEN 2A, au fost evidențiate la majoritatea rudelor studiate mutații germinative. Aceste mutații constau din înlocuirea unei singure baze azotate din exonii 10 și 11 ai protooncogenei RET. Atât alele normale, cât și cele mutante, se exprimă în tumorile CMT. Pentru relația structură - funcție, este interesant faptul că mutațiile MEN 2A sunt limitate la un mic grup de reziduuri cisteinice, localizate imediat extracelular și în apropierea domeniului transmembranar, aceste mutații putând genera diferite substituții aminoacidice.

În CMT familial izolat, majoritatea - dar nu toți membrii de familie - au mutații detectabile în același grup de reziduri cisteinice care sunt alterate în MEN 2A. Mutații identice ale genei RET pot fi găsite atât la membrii familiilor cu CMT familial fără istoric de feocromocitom, cât și la membrii familiilor cu MEN 2A, cu un important istoric de feocromocitom. Mulligan și colab. au observat că mutațiile localizate în apropierea membranei, în special în codonul 634, sunt mai frecvent asociate MEN 2A, pe când mutațiile proximale (în codonii 609, 611, 618 și 620) sunt mai frecvent asociate cu CMT familial [5].

Ca și în alte câteva tumori moștenite, CMT sporadic este asociat cu mutații somatice. Consecvent cu natura dominantă a genei mutante, pierderea alelei RET normale corespunzătoare nu este observată. Acești pacienți nu au mutații RET la nivelul leucocitelor, confirmând că nu reprezintă noi cazuri de MEN 2B. Astfel, nu sunt suficiente datele care să sugereze că CMT sporadic prezintă o mutație RET și are un prognostic diferit, comparativ cu majoritatea formelor de CMT sporadic, care nu prezintă

mutații RET. Până acum, mutațiile somatice variate ale genei RET, care apar în MEN 2A, nu au fost raportate în formele sporadice de CMT, deși mutații germinative de tip MEN 2A pot fi întâlnite ocazional la pacienții cu CMT cu istoric familial negativ.

Apariția și dezvoltarea CMT se distinge prin câteva stadii de progresie tumorală. În afecțiunea ereditară, manifestarea inițială este hiperplazia difuză a celulelor C, urmată de apariția unor focare de carcinom microscopic, fiecare focar reprezentând o clonă separată de celule tumorale, care cresc dintr-o celulă C hiperplazică individuală. Progresia de la hiperplazia celulelor C la CMT microscopic, apoi macroscopic este frecvent acompaniată de o heterogenitate celulară și de o pierdere variabilă de markeri endocrini, incluzând producția de calcitonină. Deoarece toate celulele C tiroidiene par a avea potențial de hiperplazie în formă moștenită de CMT, probabil că o singură copie activată a genei RET poate fi suficientă pentru a provoca o creștere a proliferării și inițierea procesului hiperplazic. Rolul protooncogenei RET în progresia creșterii tumorale nu este cunoscut până în prezent. Prezintă interes însă faptul dacă mutația protooncogenei RET este un eveniment precoce sau tardiv în dezvoltarea CMT sporadic.

CMT se caracterizează printr-un înalt polimorfism, cu multe variații histopatologice, cu o mare varietate de forme. Aspectul clasic constă din cuiburi de celule poligonale, ovale sau fusiforme, separate prin cantități variabile de stromă fibroasă, într-o arhitectonică dezordonată. Celulele pot fi uneori nediferențiate și cu mitoze frecvente, sunt multinucleate și cu polimorfism nuclear marcant.

A fost descris un număr mare de variante, incluzând forme insulare sau carcinoid-like, trabeculare, papilare și foliculare, fără a exista o evidență clară a prognosticului mai nefavorabil al acestor forme.

Deși înainte depozitul de amiloid era considerat un criteriu clar de diagnostic al CMT, astăzi se știe că amiloidul este prezent doar în 60-80% din tumori. Imunohistochimia calcitoninei este mai utilă astăzi diagnosticului histologic de rutină. Omogenitatea colorației calcitoninei poate reflecta gradul de diferențiere endocrină a tumorii și se corelează bine cu supraviețuirea pe termen lung și factorii de prognostic.

CMT se prezintă sub formă de noduli, cu evoluție lentă sau rapidă; pot fi prezente metastaze ganglionare locoregionale sau la distanță, adesea în oase. Leziunile tiroidiene pot fi uni- sau bilaterale și sunt situate, de obicei, în cele 2/3 superioare ale lobilor tiroidieni, zone în care este localizarea anatomică a celulelor C parafoliculare.

Pacienții cu CMT pot prezenta clinic o serie întreagă de alte semne și simptome clinice generate de secreția hormonală a tumorii. Tumora diferitelor peptide explică diverse sindroame paraneoplazice observate: serotonina produce sindromul carcinoid, descărcările de CRH și ACTH determină sindromul Cushing, iar prostaglandinele, kininele și VIP sunt responsabile de episoadele de diaree apoasă, descrise până la 30% din pacienții cu CMT.

În formele familiale (MEN 2A), există uneori manifestări de hiperparatiroidism, din cauza hiperplaziei tuturor paratiroidelor, însoțite de manifestări provocate de hipercalcemie, nefrolitiază sau nefrocalcinoză. Alteori, CMT familială evoluează concomitent cu un feocromocitom, în varianta familială MEN 2B, CMT este asociat cu un feocromocitom și cu o hiperplazie paratiroidiană, ganglioneuroame, neurinoame ale mucoaselor (buze), habitus marfanoid.

Suspiciunea de cancer tiroidian trebuie pusă în fața oricărui nodul tiroidian [8]. Este necesară anamneza, privind antecedentele familiale de cancer tiroidian sau alte tumori endocrine.

Din cazurile de CMT, 80% sunt sporadice. Pacienții prezintă nodul tiroidian, palpabil, nedureros. În momentul prezentării cu un nodul palpabil, cca 50% din pacienți prezintă adenopatie laterocervicală detectabilă, pe când incidența metastazelor detectabile la nivelul plămânului, ficatului la prima prezentare la medic este de cca 10%. Disfagia, stridorul sau pareza recurentială apar doar într-o minoritate de cazuri. Manifestările paraneoplazice (flush, diaree, sindrom Cushing) confirmă, de obicei, stadiul avansat de boală.

Toți pacienții cu evidență clinică de CMT au niveluri serice bazale de calcitonină crescute. Prevalența scăzută a pacienților cu CMT printre cei cu noduli tiroidieni face nepractică dozarea

calcitoninei, ca metodă de screening. Cu toate acestea, puncția–biopsie aspirativă a cu ac subțire trebuie utilizată de rutină la pacienții cu noduli tiroidieni. Suspiciunea de CMT, care este confirmată ulterior prin imunohistochimia pentru calcitonină, combinată cu nivelul calcitoninei serice.

Stadializarea este al doilea pas în diagnosticul CMT. Deși nu există un consens, în ceea ce privește criteriul de stadializare, câteva studii imagistice sunt utile în determinarea extinderii regionale și la distanță a tumorii, cu importanță atât diagnostică, cât, mai ales, terapeutică. RMN și, în anumite situații, ultrasonografia sunt utilizate pentru depistarea adenopatiilor sau a invaziei locale. Examenul CT sau RMN al plămânului și mediastinului sunt utile în evidențierea metastazelor dincolo de câmpul de tiroidectomie. TC hepatică nu este însă sensibilă pentru a detecta metastazele hepatice precoce, care, de obicei, au un aspect miliar.

Evaluarea eredității afecțiunii este a 3-a etapă în diagnosticul CMT. Sunt necesare teste minime de screening pentru feocromocitom, respectiv dozarea catecolaminelor urinare, înainte de a trece la efectuarea tiroidectomiei. Importanța realizării unui diagnostic preoperator al CMT, în locul unui retrospectiv, a fost în general dezapreciată. Cel mai adesea, pacienții sunt expuși la riscul și disconfortul asociat explorărilor regiunii cervicale, după ce prima procedură terapeutică chirurgicală nu a reușit să extirpe adenopatia laterocervicală sau mediastinală superioară. În condițiile unei frecvențe crescute a metastazelor ganglionare regionale și în absența unor proceduri terapeutice nonchirurgicale eficiente, o abordare chirurgicală eficientă necesită un diagnostic diferențial corect al CMT de alte forme de cancer tiroidian și o stadializare corectă a bolii.

Tratamentul curativ al CMT este complex și utilizează alături de metoda chirurgicală - unicul tratament cu caracter de radicalitate - radioterapia, hormonoterapia și uneori chimioterapia. Tratamentul de elecție al CMT este chirurgical, atât în formă sporadică, cât și în cea familială. La pacienții cu nodul palpabil, este necesară inițial o stadializare corectă a bolii din cauza frecvenței crescute a metastazelor încă din stadiul de nodul tiroidian palpabil.

Tiroidectomia totală, cât mai largă posibil, este indicată în toate formele de CMT: sporadic sau familial [4]. Tiroidectomia trebuie însoțită de o disecție de-a lungul ligamentului Berry, locul de concentrare a celulelor C parafoliculare. Se recomandă a se îndepărta în aceeași ședință operatorie ganglionii limfatici de vecinătate a venei jugulare cel puțin din partea homolaterală. Orice masă tumorală mediastinală trebuie ridicată. Se controlează intraoperator lanțurile ganglionare cervicale și mediastinale anterosuperioare și se realizează limfadenectomia în caz de metastaze [12]. Intervenția chirurgicală trebuie să fie largă, cu evitarea ganglionară: ganglionii cervicali superiori, inferiori și traheoesofagieni. Dacă se poate, este utilă o veritabilă celulo-limfadenectomie cervicală, fiind vorba de un cancer extensiv.

Excluderea tiroidei duce la vizualizarea glandelor paratiroide. Evidențierea unei asocieri cu un adenom paratiroidian necesită excluderea lui sau, în eventualitatea unei hiperplazii a tuturor paratiroidelor, se preconizează paratiroidectomia, cu păstrarea doar a unui rest cântărind cca 50 mg.

Tiroidectomia totală este grevată de două riscuri, care invalidează bolnavul și deteriorează calitatea vieții: riscul lezării nervului recurent și hipoparatiroidismul, postoperator se instituie tratamentul supresiv și substitutiv cu hormoni tiroidieni și, totodată, se verifică nivelurile calcitoninei, valorile ridicate sugerând persistența țesutului tiroidian parafolicular sau a metastazelor.

Tratamentul chirurgical al CMT este definit printr-un test negativ de stimulare al calcitoninei, care persistă în timp. Pacienții tineri, la care sa practicat tiroidectomie, pe baza testărilor screening, în lipsa simptomatologiei (și la care șansa de vindecare este considerată a fi crescută), au niveluri postoperatorii de calcitonină bazale și stimulate la limita inferioară (10 pg /ml sau mai puțin). Această frecvență crescută a persistenței bolii este determinată deseori de metastaze (de multe ori microscopice) în ganglionii regionali. Alte locuri frecvente de persistență sau recurență a bolii sunt: mediastinul, ganglionii hilari, ficatul și plămânul. În particular, metastazele hepatice sunt dificil de detectat prin investigații imagistice tipice, incluzând TC, RMN sau scintigrama cu octreotid.

În absența adenopatiei extensive sau a bolii extranodale, istoria naturală a CMT este spre extensie progresivă.



Terapia adjuvantă postoperatorie pentru CMT nu este în general indicată. Terapia cu iod radioactiv nu joacă un rol atât de important în această formă de cancer tiroidian, captarea iodului de către celulele tumorale ale CMT fiind neglijabilă. Mai mult, nu există o evidență că celulele foliculare de vecinătate, care concentrează iodul, pot să exercite un efect citotoxic local, în special în cazurile cu metastaze ganglionare.

Chimioterapia în CMT avansat metastatic este însoțită de rate modeste de răspuns, așa cum demonstrează o serie de studii publicate. Câteva dintre regimurile cu o activitate destul de limitată includ doxorubicina și dacarbazina. Prognosticul în CMT depinde de extensia tumorii primare și de prezența sau absența invaziei ganglionare și a metastazelor [8]. Supraviețuirea în cancerule cu tumora primară mică, fără interesare ganglionară, nu este semnificativ mai redusă decât la populația normală. În cazurile de adenopatie, supraviețuirea la 10 ani este de 42%, adică cu 45% mai redusă decât la populația normală.

Se consideră că prognosticul CMT este intermediar între cel al cancerului tiroidian diferențiat (papilar și folicular) și cel al cancerului nediferențiat. Pacienții cu CMT familial sau MEN 2A, identificați în stadii precoce, presimptomatic, prin tehnici de screening au o frecvență crescută a normalizării nivelurilor de calcitonină postoperator și o calitate bună a vieții pe termen lung.

### Bibliografie selectivă

1. Baylin S.B. și colab., *Inherited medullary thyroid carcinoma: the results of a final monoclonal mutation imposed on one of multiple clones of susceptible cells*. Science, 1978; 199: 429.
2. Dorr U. și colab., *The potential value of somatostatin receptor scintigraphy in medullary thyroid carcinoma*. Nuclear Medicine Communications, 1993 Jun; 14(6): 439 – 45.
3. Emmersten K., *Medullary thyroid carcinoma and calcitonin*. Laegeforeningens Forlag., 1984; 25 – 40.
4. Marzano L.A. și colab., *Surgical management and follow – up of medullary thyroid carcinoma*. Jour Surg Oncol., 1995; 59(3): 162 – 8.
5. Mulligan L.M. și colab., *Diverse phenotypes associated with exon 10 mutations of RET proto – oncogene*. Hum Mol Gen, 1994; 3: 2163.
6. Nelkin B.D. și colab., *Low incidence of loss of chromosome 10 in sporadic and hereditary human medullary thyroid carcinoma*. Cancer Res, 1989; 49: 4114.
7. Pelizzo M.R. și colab., *The extent of surgery for thyroid medullary cancer*. Tumori, 1994; 80(6): 427 – 32.
8. Riddell D.A. și colab., *Medullary thyroid carcinoma: prognostic factors*. Jour Otolaryngol, 1993; 22(3): 180 – 3.
9. Rougier P.H. și colab., *Cancer medullaire de la thyroïde. Formes cliniques, conduites diagnostiques et thérapeutiques*. Rev Pract, 1982; 32: 1997.
10. Said S.I., *Evidence for secretion of vasoactive intestinal peptide by tumours of pancreas, adrenal medulla, thyroid and lung: support for the unifying APUD concept*. Clin Endocrinol, 1976; 5: 2015.
11. Thomas C.C. și colab., *Detection of medullary carcinoma of the thyroid with I131 – MIBG*. Clin Nucl Med, 1994; 19(12): 1066 – 8.
12. Tisell L.E. și colab., *Reoperation in the treatment of asymptomatic metastasizing medullary thyroid carcinoma*, Surgery, 1986; 99: 60.
13. Van Heerden JA și colab., *Long term course of patients with persistent hypercalcitoninemia after apparent curative primary surgery for medullary thyroid carcinoma*. Ann Surg, 1990; 21: 395.

### Rezumat

Carcinomul medular reprezintă 5-10% din totalul tumorilor tiroidiene. În circa 2/3 cazuri tumora apare sporadic, iar în 1/3 cazuri familial, anomalia fiind transmisă autosom dominant. Tratamentul de elecție al CMT este chirurgical atât în forma sporadică, cât și în cea familială. Prognosticul pacienților cu CMT familial sau MEN 2A, identificați în stadii precoce, presimptomatic, prin tehnici de screening, este favorabil.

### Summary

Medullar Carcinoma of Thyroid represents 5 to 10% of the total number of thyroid tumors. In about 2/3 of cases, the tumor is sporadic, in 1/3 – familial, the anomaly is inherited autosomal – dominantly. The election treatment of the medullar carcinoma of the thyroid gland is surgical, in both sporadic and familial form. The prognosis of the patients with Medullar Carcinoma of Thyroid or MEN 2A, which were found in early disease stages, presymptomatically, using screening techniques, is favorable.

## CANCERUL MEDULAR AL GLANDEI TIROIDE

**Liliana Ursu**, medic ordinator, **Gheorghe Țîbîrnă**, dr. h. în medicină, prof. univ., academician, **Andrian Clipca**, cercet. științ., Institutul Oncologic din Moldova

Cancerul medular se întâlnește rar, constituind până la 3% din totalitatea neoplaziei tiroidiene, în ultimul timp observându-se o creștere a acestei morbidități.

CTM se dezvoltă din celulele parafoliculare ale glandei tiroide care sunt larg dispersate în masa glandulară. Aceste celule fac parte din sistemul celular APUD, care secretă o varietate de substanțe bioactive, ca amiloid, calcitonină, somatostatin, corticotropină, peptid vasoactiv intestinal, prostoglandine, serotonină, histamină ș.a.

Calcitonina este un peptid format din 32 de aminoacizi secretat de celulele „C” și poate fi considerat ca un marker fezabil în diagnosticul CMT.

În etiologia cancerului medular factorul genetic joacă un rol primordial. Cancerul medular ereditar se transmite pe cale autosom dominantă, manifestându-se ca patologie aparte: cancerul medular familial (CMF) sau în cadrul sindromului neoplaziei endocrine multiple (MEN) tip 2A și 2B. Aceste sindroame sunt asociate de mutația protooncogenei RET localizate pe cromozomul 10 ce codifică un receptor tirozinazic. Analizele de ADN au demonstrat că mutația protooncogenă RET este exprimată la 100% din pacienți cu MEN II și CMF. În carcinoamele medulare sporadice nu au fost depistate mutații RET în celulele germinale.

Precursor în cancerul medular ereditar este hiperplazia celulelor „C”, ce poate fi identificată imunohistochimic cu folosirea anticorpilor către calcitonină. Hiperplazia celulelor „C” este stabilită la cancerul in situ. Consecutivitatea schimbărilor histologice ale celulelor C sunt hiperplazia, hiperplazia nodulară, carcinomul microscopic și, în sfârșit, tumorul. Cancerul medular familial este un tumor bilateral și multicentric, pe când cancerul medular sporadic afectează un singur lob al glandei tiroide. Macroscopia tumorilor variază de la noduli de câțiva milimetri de consistență solidă, fermă, neîncapsulați până la tumoare voluminoasă.

Microscopic cancerul medular apare sub forma unor cordoane de celule separate prin arii de collagen și amiloid. O trăsătură unică pentru cancerul medular este prezența amiloidului și în metastazele ganglionare.

Majoritatea pacienților se prezintă cu noduli tiroidieni. Din lotul de studiu la 10 pacienți s-au depistat procese avansate, tumoare în glanda tiroidă și afectarea ganglionilor limfatici cervicali, mediastinali:

Carcinomul medular al glandei tiroide se manifestă și prin unele simptome particulare - diareea fiind cel mai des întâlnită, care apare la bolnavii cu metastaze la distanță. Un alt simptom este flugingul (valuri de căldură, bufeuri). Factorii declanșatori sunt motilitatea crescută a intestinului și absorbția joasă a apei și compușilor electroliți.

1. Sindromul MEN-IIA - se caracterizează prin asocierea cancerului medular cu feocromocitomul și hiperparatiroidismul.

2. Sindromul MEN-IIB - cancer medular asociat cu feocromocitom și neurinoame.

Tumorele medulare metastazează în ganglionii limfatici cervico-laterali mediastinali superiori, în pulmoni, ficat, oase, suprarenale.